

Abstract of **DE3504678**

The invention relates to novel imidazolyl-oxyalkanoic acids and -thioalkanoic acids of the formula I as well as to derivatives thereof and to processes for their preparation.

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenl gungsschrift
⑪ DE 3504678 A1

⑳ Akt nzeichen: P 35 04 678.3
㉔ Anmeldetag: 12. 2. 85
㉕ Offenl gungstag: 14. 8. 86

⑤1 Int. Cl. 4:
C 07 D 409/04
C 07 D 401/04
C 07 D 403/04
C 07 D 405/00
C 07 D 233/66
A 61 K 31/415
A 61 K 31/44
A 61 K 31/495

Generelleinrichtung

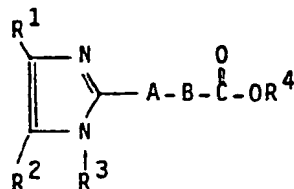
DE 3504678 A1

㉑ Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

㉒ Erfinder:
Hilboll, Gerd, Dr.; Lautenschläger, Hans-H inner, Dr.,
5024 Pulheim, DE; Rücker, Werner, Dr., 5030 Hürth,
DE; Borbe, Harald O., Dr., 5000 Köln, DE

⑤4 Neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thioalkansäuren, ihre Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und
-thioalkansäuren der Formel I



sowie deren Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 3504678 A1

1

5

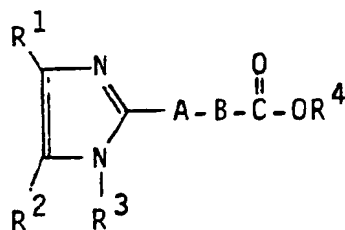
10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Neue Imidazolyl-oxyalkansäuren und -thio-
alkansäuren, ihre Derivate und Verfahren
zu ihrer Herstellung.

20 Patentansprüche

1. Imidazol-2-yloxyalkansäuren und -thioalkansäuren und
ihre Derivate der Formel I,

25



30

in der
R¹, R², R³ gleich oder verschieden sind und Phenyl,
35 durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl,
Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl,

ORIGINAL INSPECTED

Pyridyl, Pyrazinyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 für Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl steht und

A ein zweibindiges Sauerstoff- oder Schwefelatom,

B $-(CH_2)_m - \overset{\overset{R^5}{|}}{\underset{\underset{R^6}{|}}{C}} - (CH_2)_n -$ oder $-(CH_2)_o -$,

die Summe aus
 $m + n$ eine ganze Zahl von 0 - 9,

o eine ganze Zahl von 3 - 10,

R^4 Wasserstoff, Natrium, Kalium oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen,

R^5 C_{1-10} -Alkyl und

R^6 Wasserstoff oder C_{1-10} -Alkyl

bedeuten.

2. Imidazol-2-yloxyalkansäuren und deren Derivate der Formel I, in der A für ein zweibindiges Sauerstoffatom steht, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , B, m, n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und o eine ganze Zahl von 1 - 10 bedeutet.

3. Imidazol-2-ylthioalkansäuren und deren Derivate der Formel I, in der A für ein zweibindiges Schwefelatom steht, B, m, n, R^4 , R^5 , R^6 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

BAD ORIGINAL

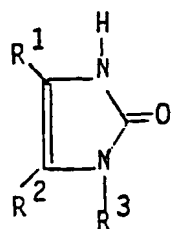
R^1 , R^2 gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl,

R^3 Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl bedeuten,

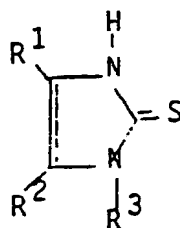
wobei mindestens einer der Reste R^1 , R^2 , R^3 für Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl steht und

o eine ganze Zahl von 1 - 10 bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der Formel II bzw. ein 4-Imidazolin-2-thion der Formel III,

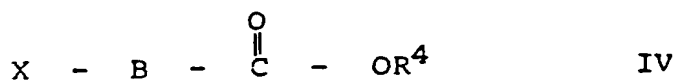


II



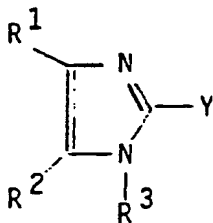
III

wobei R^1 , R^2 , R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, in einem geeigneten indifferenten organischen Lösungsmittel unter Zusatz von Alkali-hydrid, -alkoholat oder einer anderen geeigneten Hilfsbase mit einem Alkylierungsmittel der Formel IV umgesetzt,

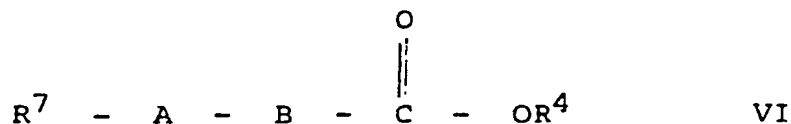


wobei B die in Formel I angegebene Bedeutung hat, R^4 eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen bedeutet und X für Chlor, Brom, Jod, Tosyloxy oder eine andere geeignete Abgangsgruppe steht, wobei die so erhaltenen Ester der Formel I (R^4 = Alkyl) in an sich bekannter Weise in die Säuren der Formel I (R^4 = H) und diese in die Alkalisalze der Formel I (R^4 = Natrium, Kalium) überführt werden können.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Ausgangsverbindungen der Formel II mit Halogenüberträgern in die 2-Halogenimidazole der Formel V überführt,



in der R^1 , R^2 , R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Chlor- oder Bromatom ist, und diese nachfolgend mit einem Alkoholat bzw. Thiolat der Formel VI,



in der A und B die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben, R^7 ein Alkalimetallion und R^4 ein Alkalimetallion oder für A = Schwefel auch einen C_{1-6} -Alkylrest darstellen, in einem indifferenten organischen Lösungsmittel zu den Alkalisalzen der Formel I (R^4 = Natrium,

1 Kalium) bzw. zu den C₁₋₆-Alkylestern der Formel I
(bei A = Schwefel) umsetzt und diese, falls erforder-
lich, in die Säuren der Formel I (R⁴ = H) oder die
5 Alkylester der Formel I (R⁴ = Alkyl) überführt.

6. Pharmazeutische Präparate, dadurch gekennzeichnet, daß
sie eine Verbindung der Formel I gemäß den Ansprüchen
1 - 3 als Wirkstoff im Gemisch mit üblichen pharmazeu-
10 tischen Hilfs- und Trägerstoffen enthalten.

15

20

25

30

35

1

5

10 Anmelder: A. Nattermann & Cie. GmbH
Nattermannallee 1, 5000 Köln 30

15 Titel: Neue Imidazolyloxyalkansäuren und -thio-
alkansäuren, ihre Derivate und Verfahren
zu ihrer Herstellung.

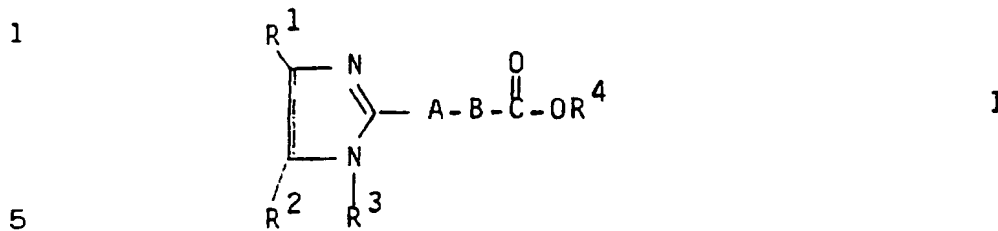
20

Beschreibung

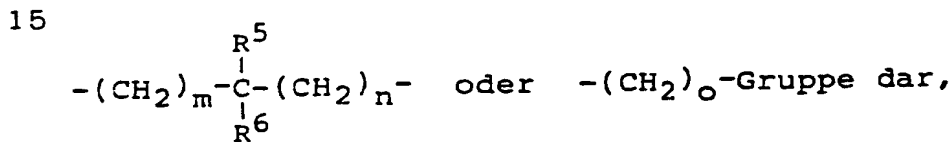
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolyloxy-
alkansäuren und -thioalkansäuren mit wertvollen pharmako-
25 logischen Eigenschaften sowie Verfahren zu ihrer Herstel-
lung und ihre Verwendung als Wirkstoff in Arzneimitteln.
Sie können insbesondere zur Behandlung von atheroskleroti-
schen, thromboembolischen, entzündlichen und allgemein mit
dem Lipidstoffwechsel zusammenhängenden Krankheiten einge-
30 setzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen entsprechen der allge-
meinen Formel I,

35



in der R¹, R², R³ gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder Pyrazinyl bedeuten, wobei mindestens einer der Reste R¹, R² oder R³ für eines der genannten heterocyclischen Ringsysteme steht. A stellt ein zweibindiges Sauerstoff- oder Schwefelatom und B eine



20 wobei die Summe m + n eine ganze Zahl von 0 bis 9 und o eine ganze Zahl von 3-10 ist. R⁴ steht für Wasserstoff, Natrium, Kalium oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-6 Kohlenstoffatomen, R⁵ bedeutet C₁-10-Alkyl und R⁶ kann Wasserstoff oder eine C₁-10-Alkylgruppe sein.

25

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Imidazol-2-yloxyalkansäuren bzw. deren Derivate der Formel I (A = Sauerstoff), wenn R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, B, m und n die oben genannten Bedeutungen haben und o gleich 1 oder 2 ist.

30

Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Imidazol-2-ylthioalkansäuren bzw. ihre Derivate der Formel I (A = Schwefel), worin B, m, n, R⁴, R⁵, R⁶ die oben genannten Bedeutungen haben, R¹ und R² gleich oder verschieden sind und Phenyl, durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Dimethylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazinyl und R³ Phenyl,

35

1 durch Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl, Di-
methylamino substituiertes Phenyl, Furyl, Thienyl, 3-Pyri-
dyl, 4-Pyridyl, Pyrazinyl bedeuten, wobei mindestens einer
5 der Reste R^1 , R^2 oder R^3 für eines der genannten hetero-
cyclischen Ringsysteme steht und o gleich 1 oder 2 ist.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind beispielsweise

- 10 4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxyessigsäure
3-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-propion-
säure
4-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-buttersäure
5-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-pentansäure
15 6-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-heptansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-decansäure
20 11-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-undecan-
säure
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxyessigsäure
3-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-propion-
säure
25 4-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-butter-
säure
5-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-pentan-
säure
6-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-hexan-
säure
30 7-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-heptan-
säure
8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-octan-
säure
35 9-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-nonan-
säure

- 1 10-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-decan-
säure
11-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-undecan-
säure
5 4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxyessigsäure
3-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-propion-
säure
4-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-butter-
säure
10 5-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-pentan-
säure
6-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-hexan-
säure
7-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-heptan-
15 säure
8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-octan-
säure
9-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-nonan-
säure
20 10-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-decan-
säure
11-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-yloxy]-undecan-
säure
1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxyessigsäure
25 3-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-propion-
säure
4-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-butter-
säure
5-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-pentan-
30 säure
6-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-heptan-
säure
8-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
35 9-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-nonansäure

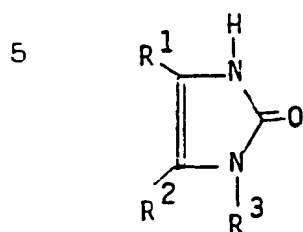
- 1 10-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-decan-
säure
11-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecan-
säure
5 1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxyessigsäure
3-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-propion-
säure
4-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-butter-
säure
10 5-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-pentan-
säure
6-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-heptan-
säure
15 8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-decan-
säure
11-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecan-
20 säure
1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxyessigsäure
3-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-propion-
säure
25 4-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-butter-
säure
5-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-pentan-
säure
6-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-hexansäure
7-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-heptan-
30 säure
8-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
9-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-nonansäure
10-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-decan-
säure
35 11-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecan-
säure

- 1 8-[1,4-Diphenyl-5-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[1,4-Diphenyl-5-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[1,4-Diphenyl-5-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 5 8-[1,4-Diphenyl-5-(2-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[1,4-Diphenyl-5-(3-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[1,5-Diphenyl-4-(2-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[1,5-Diphenyl-4-(3-thienyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Diphenyl-1-(2-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 10 8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Diphenyl-1-(4-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Diphenyl-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure
- 8-[1,4-Bis-(3-pyridyl)-5-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure
- 15 8-[5-Phenyl-1-(2-pyrazinyl)-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-
octansäure
- 20 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-chlorphenyl)-imidazol-2-yloxy]-
octansäure
- 8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-(2-fluorphenyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-(4-methylphenyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 25 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)-imidazol-
2-yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 30 8-[4,5-Bis-(4-methylphenyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 8-[4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 8-[1-(4-Fluorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure
- 35 8-[1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-
yloxy]-octansäure

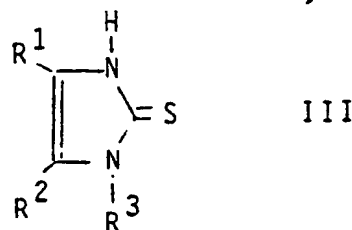
- 1 2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-propion-
säure
2-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-
5 methyl-propionsäure
2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-decan-
säure
8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-
methyl-octansäure
10 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-
octansäure
8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-
methyloctansäure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2,2-di-
15 methyloctansäure
8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-
octansäure
10-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-undecan-
säure
20 8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-
octansäure
4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthioessigsäure
3-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-propion-
säure
25 4-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-butter-
säure
5-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-pentan-
säure
6-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-hexansäure
7-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-heptan-
30 säure
8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-octansäure
9-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-nonansäure
10-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-decan-
säure
35 11-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-undecan-
säure

- 1 8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-octan-
säure
- 8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenylimidazol-2-ylthio]-octan-
säure
- 5 8-[1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octan-
säure
- 8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octan-
säure
- 10 8-[1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octan-
säure
- 8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-octan-
säure
- 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-ylthio]-
octansäure
- 15 2-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-
propionsäure
- 2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-ylthio]-2-
methyl-propionsäure
- 2-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-ylthio]-2-
20 methyl-propionsäure
- 2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-
propionsäure
- 2-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-
propionsäure
- 25 2-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-ylthio]-2-
methyl-propionsäure
- 2-[5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-(3-pyri-
dyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
- 2-[5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-phenyl-4-(3-pyridyl)-imi-
30 dazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure
- 2-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-
methyl-propionsäure
- sowie deren Natrium- und Kaliumsalze und deren Methyl-,
Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl- und Isopropyl-
35 ester.

1 Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden z.B. dadurch
hergestellt, daß man ein 4-Imidazolin-2-on der Formel II
bzw. ein 4-Imidazol-2-thion der Formel III,



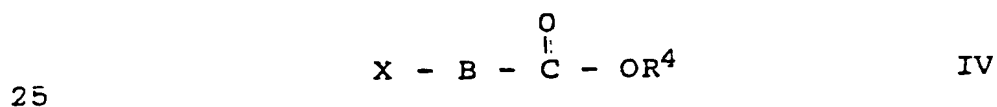
II



III

10

worin R^1 , R^2 , R^3 die in Formel I angegebenen Bedeutungen
besitzen, in einem geeigneten organischen Lösungsmittel,
z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetramethylharn-
stoff, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid,
15 Alkoholen, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol, Iso-
propanol, tert.-Butanol, durch Zusatz einer Hilfsbase, wie
z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Kalium-tert.-butylat,
Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kalium-
carbonat oder Lithium-organischer Verbindungen in das ent-
20 sprechende Alkalisalz überführt und dieses mit einem Alky-
lierungsmittel der Formel IV umgesetzt,



worin B und R^4 die in Formel I angegebenen Bedeutungen
haben und X für Chlor, Brom, Jod, Tosyloxy oder eine ande-
re geeignete Abgangsgruppe steht. Die erhaltenen Ether der
Formel I (A bedeutet Sauerstoff) werden z.B. durch Säulen-
30 chromatographie oder Umkristallisation von den infolge der
konkurrierenden N-Alkylierung von II entstandenen Isomeren
getrennt. So erhaltene Ester der Formel I (R^4 = Alkyl)
können in an sich bekannter Weise durch Verseifung in die
Säuren der Formel I (R^4 = H) und diese in die Alkalisalze
35 der Formel I (R^4 = Natrium, Kalium) überführt werden. Wenn
gewünscht, können die Säuren der Formel I nach bekannten

1 Verfahren durch Veresterung bzw. die Alkalisalze der Formel I durch Alkylierung wiederum in Ester der Formel I umgewandelt werden.

5 Als Alkylierungsmittel der Formel IV kommen z.B. folgende Halogencarbonsäuren, deren C₁₋₆-Alkylester sowie Tosyloxy-carbonsäureester in Frage:

Chloressigsäure, Bromessigsäure, Jodessigsäure, 2-Chlorpropionsäure, 2-Brompropionsäure, 3-Chlorpropionsäure,
10 2-Chlor-2-methylpropionsäure, 2-Brom-2-methylpropionsäure, 4-Chlorbuttersäure, 4-Brombuttersäure, 2-Chlorbuttersäure, 2-Brombuttersäure, 3-Chlorbuttersäure, 2-Chlorpentansäure, 2-Brompentansäure, 3-Chlorpentansäure, 5-Chlorpentansäure, 5-Brompentansäure, 5-Jodpentansäure, 2-Chlorhexansäure,
15 2-Bromhexansäure, 2-Brom-2-methylhexansäure, 2-Chlor-2-methylhexansäure, 6-Chlorhexansäure, 6-Bromhexansäure, 6-Jodhexansäure, 7-Chlorheptansäure, 7-Bromheptansäure, 7-Jodheptansäure, 2-Chloroctansäure, 2-Bromoctansäure, 8-Chloroctansäure, 8-Bromoctansäure, 8-Jodoctansäure,
20 8-Tosyloxyoctansäure, 8-Chlor-2-methyloctansäure, 8-Brom-2-methyloctansäure, 8-Chlor-2,2-dimethyloctansäure, 8-Brom-2,2-dimethyloctansäure, 9-Chlornonansäure, 9-Bromnonansäure, 9-Jodnonansäure, 2-Chlornonansäure, 2-Bromnonansäure, 8-Chlornonansäure, 8-Bromnonansäure,
25 10-Chlordecansäure, 10-Bromdecansäure, 2-Bromdecansäure, 9-Bromdecansäure, 10-Brom-2-methyldecansäure, 11-Chlorundecansäure, 11-Bromundecansäure, 10-Bromundecansäure, 2-Bromundecansäure.

30 Die als Ausgangsverbindungen dienenden 4-Imidazolin-2-one der Formel II werden nach oder analog bekannten Verfahren hergestellt, so z.B. durch Kondensation der α -Hydroxyketone der Formel VII mit den Harnstoffen der Formel VIII, durch Umsetzung der N-substituierten α -Aminoketone der
35 Formel IX mit Isocyansäure oder deren Salzen oder durch Umsetzung von α -Aminoketonen der Formel X mit den Isocyanaten der Formel XI,

$$\begin{array}{c}
 R^1 \\
 | \\
 C=O \\
 | \\
 HC-OH \\
 | \\
 R^2
 \end{array}$$

VII

$$\begin{array}{c}
 H_2N \\
 \diagdown \\
 C=O \\
 / \\
 HN \\
 | \\
 R^3
 \end{array}$$

VIII

$$\begin{array}{c}
 -2H_2O \\
 \hline
 \\
 \\
 \\
 \hline
 -H_2O \rightarrow
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 R^1 \\
 | \\
 C=O \\
 | \\
 HC-NH \\
 / \quad | \\
 R^2 \quad R^3
 \end{array}$$

IX

$$\begin{array}{c}
 HNCO
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 R^1 \\
 | \\
 C \\
 / \quad \backslash \\
 R^2 \quad N=O \\
 \backslash \quad / \\
 R^3
 \end{array}$$

II

$$\begin{array}{c}
 R^1 \\
 | \\
 HC-NH_2 \\
 | \\
 C=O \\
 | \\
 R^2
 \end{array}$$

X

$$\begin{array}{c}
 O \\
 || \\
 C \\
 || \\
 N \\
 | \\
 R^3
 \end{array}$$

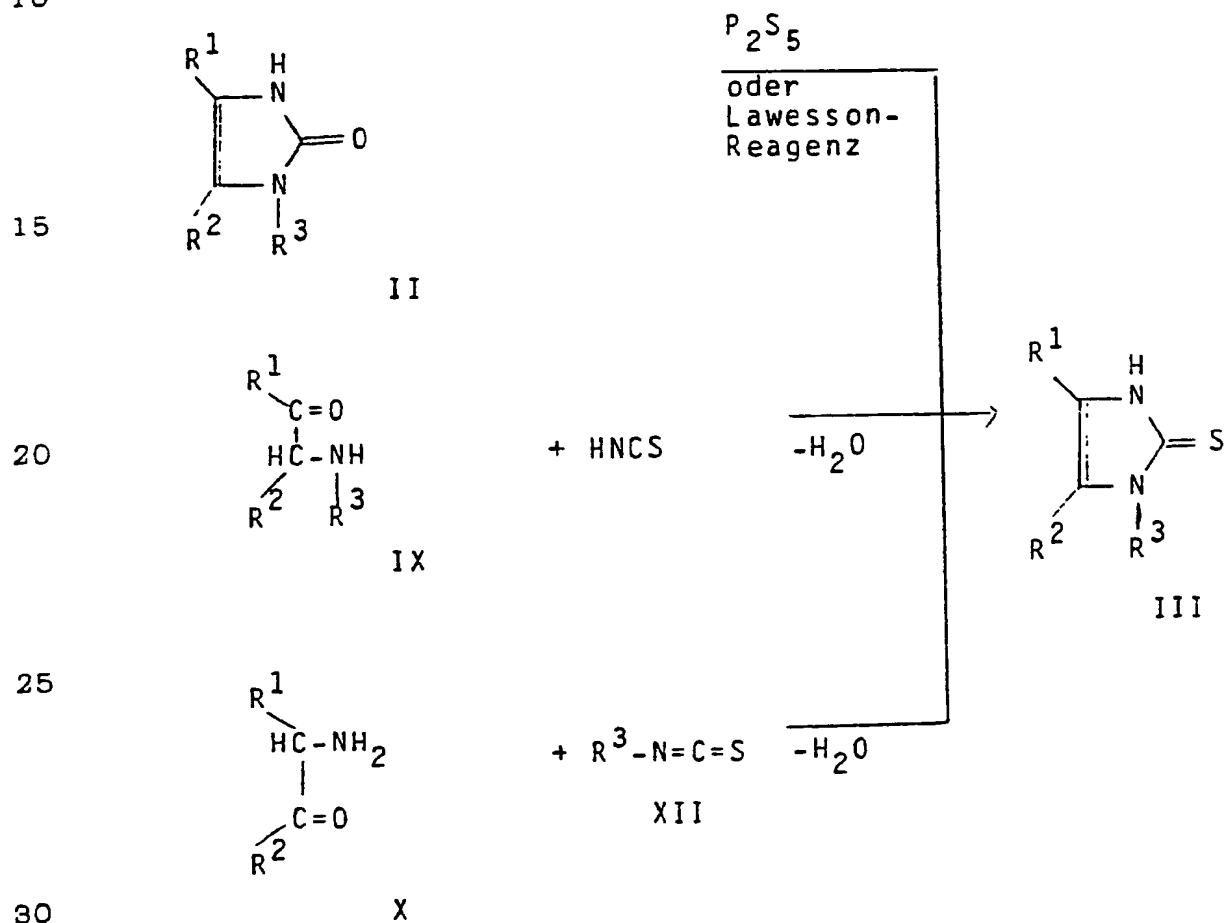
XI

$$\begin{array}{c}
 -H_2O \\
 \hline
 \end{array}$$

1 Als Ausgangsverbindungen der Formel II kommen z.B. in Frage:

- 5 4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
10 1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(2-thienyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Diphenyl-5-(3-thienyl)-4-imidazolin-2-on
15 1,5-Diphenyl-4-(2-thienyl)-4-imidazolin-2-on
1,5-Diphenyl-4-(3-thienyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Diphenyl-1-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
20 4,5-Diphenyl-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on
1,4-Bis-(3-pyridyl)-5-phenyl-4-imidazolin-2-on
5-Phenyl-1-(2-pyrazinyl)-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-chlorphenyl)-4-imidazolin-2-on
25 4,5-Bis-(2-thienyl)-1-(2-fluorphenyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-(4-methylphenyl)-4-imidazolin-2-on
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(4-trifluormethylphenyl)-4-imidazolin-
2-on
4,5-Bis-(4-chlorphenyl)-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
30 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-
2-on
4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1-(4-Fluorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on
1-(4-Chlorphenyl)-5-phenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on.
35

1 Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 4-Imidazolin-2-
thione der Formel III werden nach oder analog bekannten
Verfahren hergestellt, so z.B. durch Umsetzung der 4-Imi-
dazolin-2-one der Formel II mit P_2S_5 oder Lawesson-Rea-
5 genz, durch Kondensation der N-substituierten α -Amino-
ketone der Formel IX mit Isothiocyanatensäure oder deren
Salzen oder durch Reaktion der α -Aminoketone der Formel X
mit Isothiocyanaten der Formel XII (R^1 , R^2 und R^3 haben
10 die in Formel I angegebenen Bedeutungen).

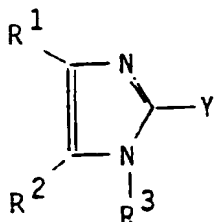


1 Als Ausgangsverbindungen der Formel III kommen z.B. die
den Ausgangsverbindungen II entsprechenden Schwefelverbindungen, insbesondere aber folgende 4-Imidazolin-2-thione
in Frage:

- 5 4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-thion
1,5-Diphenyl-4-(2-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
10 1,5-Diphenyl-4-(4-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-thion
5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-(4-fluorphenyl)-4-(3-pyridyl)-
4-imidazolin-2-thion
15 5-(4-Dimethylaminophenyl)-1-phenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion
4,5-Bis-(2-furyl)-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion.

20 Die Verbindungen der Formel I können auch hergestellt werden, indem man die 4-Imidazolin-2-one der Formel II mit Halogenierungsmitteln, wie z.B. Phosphorylchlorid, Phosphorylbromid, Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid in die 2-Halogenimidazole der Formel V überführt,

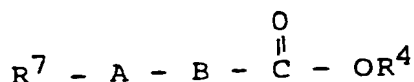
25



V

30 in der R¹, R² und R³ die in Formel I angegebenen Bedeutungen haben und Y ein Chlor- oder Bromatom ist, und diese Zwischenverbindungen der Formel V nachfolgend mit einem Alkoholat oder Thiolat der Formel VI

35



VI

1 in der A, B und R⁴ die in Formel I angegebenen Bedeutungen
haben und R⁷ ein Alkalimetall darstellt, in geeigneten
Lösungsmitteln wie z.B. acyclischen und cyclischen Ethern,
5 Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan, Alkohol,
Wasser oder deren Mischungen untereinander zu den Alkali-
salzen der Formel I (R⁴ = Natrium, Kalium) bzw. bei A
= Schwefel zu den Alkalisalzen oder Estern der Formel I
umsetzt, wobei die Alkalialkoholate bzw. -thiolate auch in
10 situ aus der entsprechenden Hydroxy- bzw. Mercaptoverbin-
dung hergestellt werden können. Die Reaktion kann auch
unter Zusatz von Phasentransferkatalysatoren, wie z.B.
Kronenethern durchgeführt werden. Falls erforderlich, kön-
nen die so erhaltenen Alkalisalze der Formel I nach be-
15 kannten Verfahren in die Säuren der Formel I (R⁴ = H)
oder in die Alkylester der Formel I (R⁴ = Alkyl) über-
führt werden.

Als Ausgangsverbindungen der Formel VI können die Dialka-
20 lalisalze von Hydroxysäuren (A = Sauerstoff) und Mercapto-
säuren (A = Schwefel) eingesetzt werden,
z.B. Hydroxyessigsäure, 4-Hydroxybuttersäure, 3-Hydroxy-
2,2-dimethylpropionsäure, 5-Hydroxypentansäure, 6-Hydroxy-
hexansäure, 7-Hydroxyheptansäure, 8-Hydroxyoctansäure,
8-Hydroxy-2-methyloctansäure, 8-Hydroxy-2,2-dimethyloctan-
25 säure, 9-Hydroxynonansäure, 10-Hydroxydecansäure,
11-Hydroxyundecansäure sowie die analogen Mercaptosäuren.

Ebenso können die Alkalisalze der analogen Mercaptosäure-
30 C₁₋₆-Alkylester eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeuti-
sche Präparate, welche die neuen Imidazolyl-oxyalkansäu-
ren und -thioalkansäuren bzw. -ester in Form ihrer freien
Verbindungen oder als Salze mit pharmakologisch verträgli-
35 chen Basen oder Säuren enthalten.

Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten han-

1 delt es sich um solche zur enteralen wie oralen oder rek-
talen sowie parenteralen Verabreichung, welche die pharma-
zeutischen Wirkstoffe allein oder zusammen mit einem übli-
chen, pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.
5 Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung
des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die
gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tablet-
ten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen,
10 Emulsionen oder Suspensionen. Die Dosierung der Substanzen
liegt üblicherweise zwischen 10 und 1000 mg pro Tag, vor-
zugsweise zwischen 30 und 300 mg pro Tag und kann in einer
Dosis oder mehreren Teildosen, vorzugsweise zwei bis drei
Teildosen pro Tag verabreicht werden.

15 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen wird
durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die angege-
benen Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi-Schmelzpunkt-
bestimmungsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die
IR-Spektren wurden mit dem Gerät Nicolet Nic-3600 und die
20 Massenspektren mit dem Gerät Varian MAT-311 A (70 eV) auf-
genommen.

25

30

35

BAD ORIGINAL

1
Beispiel 1

8-[4,5-Bis(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure.

5

a) 4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on.

Eine Mischung aus 245 g 2,2'-Furoin, 174 g Phenylharnstoff und 1,6 l Dimethylsulfoxid wird unter Argon-Atmosphäre 24 Stunden bei einer Badtemperatur von 140 °C gerührt. Nach Abkühlen wird im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mit Chloroform bei 50 °C ausgerührt, der Feststoff in der Wärme abgesaugt und getrocknet.

10

Ausbeute: 110 g Schmp. 250 °C

IR (in KBr): 1684, 1595 cm⁻¹

15

MS [\bar{m}/e]: 292 (M⁺, 100 %), 263 (14 %), 170 (11 %),
77 (22 %).

b) 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäureethylester.

20

14,9 g 55-%ige Natriumhydrid-Mineralölsuspension werden mit n-Pentan gewaschen und zu 490 ml Dimethylformamid gegeben. Danach werden portionsweise 94,8 g Imidazolinon aus Beisp. 1a) hinzugefügt. Die Mischung wird unter Rühren in einer Stunde auf Rückflußtemperatur gebracht. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden bei Rückflußtemperatur 70,5 g 8-Chloroctansäureethylester in einer Stunde zugetropft. Die Mischung wird weitere 2 Stunden auf dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 1 l Ethylacetat bei 60 °C ausgerührt, heiß abgesaugt und das Filtrat eingengt. Das zurückbleibende Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel // Ethylacetat / n-Hexan) gereinigt.

25

30

Ausbeute: 27,5 g Schmp. 52 - 54 °C

35

IR (in KBr): 1730 cm⁻¹

MS [\bar{m}/e]: 462 (M⁺, 61 %), 417 (9 %), 293 (25 %),
292 (100 %), 263 (7 %), 170 (9 %), 95 (13 %).

1 c) 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure.

5 Zu einer Lösung von 24,5 g Ester aus Beisp. 1b) in
200 ml Ethanol wird eine ethanolische Lösung von 6,4 g
Natriumhydroxid zugetropft und die erhaltene Mischung
20 Stunden bei 20 °C gerührt. Anschließend wird durch
Zugabe 1-molarer Essigsäure neutralisiert, mit Chloro-
form extrahiert, die Chloroformlösung eingeeengt und der
10 Rückstand durch Säulenchromatographie (Kieselgel //
Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 12,9 g Schmp. 90 - 92 °C

IR (in KBr): 1720 cm⁻¹

MS [m/e]: 434 (M⁺, 39 %), 292 (100 %), 263 (10 %),
15 170 (11 %), 95 (12 %), 77 (14 %).

Beispiel 2

20 6-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-hexan-
säureethylester.

Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit
25 g Imidazolinon aus Beisp. 1a), 3,7 g 55-%iger Natrium-
hydrid-Suspension, 125 ml Dimethylformamid und 15,4 g
6-Chlorhexansäureethylester.

25 Ausbeute: 3,4 g Schmp. 52 - 54 °C

IR (in KBr): 1728 cm⁻¹

MS [m/e]: 434 (M⁺, 72 %), 389 (8 %), 292 (100 %),
263 (10 %), 170 (17 %), 143 (83 %).

30 Beispiel 3

2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-decan-
säureethylester.

35 a) 2,2'-Thenoin

Eine Mischung aus 560 g frisch destilliertem Thiophen-

1 2-aldehyd, 67 g 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methyl-
thiazoliumchlorid, 1,5 l Ethanol und 152 g Triethylamin
wird unter Argon-Atmosphäre 24 Stunden bei Rückfluß-
5 Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wird im Vakuum einge-
engt und der Rückstand in Argon-Atmosphäre mit Chloro-
form und Wasser geschüttelt. Die Chloroformphase wird
eingeengt und der Rückstand aus 1 l Ethanol umkristal-
lisiert. Der Feststoff wird in Argon-Atmosphäre abge-
10 saugt und getrocknet.

Ausbeute: 300 g

Schmp. 98 - 101 °C

b) 4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on.

15 Eine Mischung aus 253 g 2,2'-Thenoin, 154 g Phenylharn-
stoff und 1,5 l Essigsäure wird 3 Stunden unter Argon-
Atmosphäre bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend
wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 500 ml
Dioxan bei 60 °C ausgerührt und heiß filtriert. Der
Feststoff wird mit Ethanol und n-Hexan gewaschen und
getrocknet.

20

Ausbeute: 115 g

Schmp. ab 280 °C Zers.

IR (in KBr): 1684 cm⁻¹

MS [m/e]: 324 (M⁺, 100 %), 280 (1 %), 205 (1 %),
186 (27 %), 145 (12 %), 110 (12 %), 77 (25 %).

25

c) 2-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
decansäureethylester.

30

Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit
35 g Imidazolinon aus Beisp. 3 b), 4,7 g 55 %iger
Natriumhydrid-Suspension, 175 ml Dimethylformamid und
30 g 2-Bromdecansäureethylester.

Ausbeute. 18 g

Schmp. 43 - 45 °C

IR (in KBr): 1753 cm⁻¹

MS [m/e]: 522 (M⁺, 70 %), 325 (29 %), 324 (93 %),
323 (100 %), 281 (12 %), 220 (8 %),
35 186 (32 %), 111 (30 %).

1 Beispiel 4

4-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-butter-
5 säureethylester.

a) 3,3'-Thenoin.

Analog Beispiel 3 a) wird die Reaktion durchgeführt mit
112 g Thiophen-3-aldehyd, 14,3 g 3-Benzyl-5-(2-hydroxy-
ethyl)-4-methyl-thiazoliumchlorid, 300 ml Ethanol und
10 30,3 g Triethylamin; Reaktionszeit 7 Stunden.
Ausbeute: 50 g Schmp. 116 - 117 °C

b) 4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-4-imidazolin-2-on

Eine Mischung aus 195 g 3,3'-Thenoin, 118 g Phenylharn-
15 stoff, 1,1 l Essigsäure und 56 ml 65-%iger Bromwasser-
stoffsäure wird unter Argon-Atmosphäre 2 Stunden bei
Rückflußtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird im
Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 1 l Ethanol
10 Minuten bei 70 °C gerührt. Der Feststoff wird
20 abgesaugt und getrocknet.
Ausbeute: 98 g Schmp. ab 285 °C Zers.

IR (in KBr): 1678 cm⁻¹

MS [m/e]: 324 (M⁺, 100 %), 279 (6 %), 205 (2 %),
186 (17 %), 145 (5 %), 110 (6 %), 77 (17 %).

c) 4-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
buttersäureethylester.

Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit
20 g Imidazolinon aus Beisp. 4 b), 2,7 g 55 %iger
30 Natriumhydrid-Suspension, 100 ml Dimethylformamid und
9,3 g 4-Chlorbuttersäureethylester.
Ausbeute: 1,6 g Schmp. 77 - 79 °C

IR (in KBr): 1725 cm⁻¹

MS [m/e]: 438 (M⁺, 14 %), 393 (5 %), 352 (4 %),
35 324 (23 %), 186 (10 %), 115 (100 %),
87 (51 %), 77 (17 %).

1 Beispiel 5

2-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-2-methyl-propionsäureethylester.

5 Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit 20 g Imidazolinon aus Beisp. 4 b), 2,7 g 55 %iger Natriumhydrid-Suspension, 100 ml Dimethylformamid und 12,1 g 2-Brom-2-methyl-propionsäureethylester.

Ausbeute: 1 g Schmp. 167 - 168 °C
10 IR (in KBr): 1735 cm⁻¹
MS [m/e]: 438 (M⁺, 44 %), 326 (14 %), 325 (32 %),
324 (100 %), 281 (4 %), 220 (7 %), 186 (15 %),
111 (11 %), 77 (23 %).

15 Beispiel 6

8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octan-säure.

20 a) 2-Chlor-4,5-bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol
62 g Imidazolinon aus Beisp. 3 b) werden in 190 ml Phosphorylchlorid eingetragen. Anschließend wird die Mischung 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wird die Mischung in Eiswasser eingerührt. Der Fest-
25 stoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 43 g Schmp. 201 °C
30 MS [m/e]: 345 (10 %), 344 (45 %), 343 (26 %),
342 (M⁺, 100 %), 306 (8 %), 198 (9 %),
171 (12 %), 130 (8 %), 95 (11 %), 77 (22 %).

1 b) 8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
octansäure.

5 Zu einer Mischung aus 19,8 g 8-Hydroxyoctansäure-Kalium-
salz und 200 ml Dimethylformamid werden bei 60 °C
5,3 g einer 55-%igen Natriumhydrid-Mineralölsuspension
zugegeben. Diese Mischung wird 2 Stunden bei 130 °C
gerührt. Danach werden bei Rückflußtemperatur 34,2 g
2-Chlorimidazol aus Beisp. 6 a) portionsweise zugege-
ben. Nach weiterem 3-stündigem Rühren bei Rückflußtem-
10 peratur wird abgekühlt und unter vermindertem Druck
eingeengt. Der Rückstand wird mit einer Mischung aus
250 ml Chloroform und 250 ml Ether ausgerührt. Der
Feststoff wird abgesaugt, in 500 ml 1-molare Essigsäure
gegeben und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-
15 lösung wird mit Wasser gewaschen, eingeengt, der Rück-
stand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloro-
form) gereinigt.

Ausbeute: 8 g Schmp. 110 - 112 °C

20 IR (in KBr): 1713 cm⁻¹

MS [m/e]: 466 (M⁺, 4 %), 326 (13 %), 325 (24 %),
324 (100 %), 186 (26 %), 145 (11 %),
110 (11 %), 77 (26 %).

25 Beispiel 7

8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure.

30 a) 2-Chlor-4,5-bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol.
29 g Imidazolinon aus Beisp. 4 b) werden in 90 ml Phos-
phorylchlorid eingetragen. Die Mischung wird anschlie-
ßend 4 Stunden bei 100 °C gerührt und nach Abkühlen in
Eiswasser eingerührt. Das Rohprodukt wird mit Chloro-
form extrahiert, die Chloroformphase getrocknet, einge-
35

1 engt und der Rückstand durch Säulenchromatographie
(Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 15,5 g Schmp. 152 - 154 °C

5 MS $[m/e]$: 342 (M^+ , 100 %), 311 (11 %), 309 (25 %),
306 (17 %), 297 (11 %), 274 (7 %), 190 (11 %)
171 (16 %), 77 (31 %).

b) 8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-
octansäure.

10 Analog Beispiel 6 b) wird die Reaktion durchgeführt mit
34 g 2-Chlorimidazol aus Beisp. 7 a), 19,8 g 8-Hydroxy-
octansäure-Kaliumsalz, 5,3 g 55-%iger Natriumhydrid-
Suspension in Mineralöl und 200 ml Dimethylformamid.

Ausbeute: 7 g Schmp. 102 - 105 °C

15 IR (in KBr): 1714 cm^{-1}

MS $[m/e]$: 466 (M^+ , 4 %), 326 (13 %), 325 (23 %),
324 (100 %), 279 (10 %), 186 (20 %),
145 (15 %), 110 (15 %), 77 (33 %).

20 Beispiel 8

8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure

25 a) \mathcal{N} -Anilinobenzyl-3-pyridyl-ke-ton.

Eine Mischung aus 68 g Anilin, 131 g Natriumhydrogen-
carbonat und 2 l Ethanol wird auf 50 °C erwärmt. Unter
Rühren werden danach portionsweise innerhalb 2 Stunden
270 g \mathcal{N} -Brombenzyl-3-pyridyl-ke-ton-hydrobromid zugege-
30 ben. Die Reaktionstemperatur wird weitere 4 Stunden bei
50 °C gehalten. Anschließend wird bis auf ein Restvolu-
men von 400 ml eingengt. Der beim Abkühlen ausgefalle-
ne Feststoff wird abgesaugt und zwischen Wasser und
35 Chloroform verteilt. Die Chloroformphase wird eingengt

1.

und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 110 g

Schmp. 159 - 162 °C

IR (in KBr): 3340, 1682 cm⁻¹

5

MS $[m/e]$: 288 (M⁺, 6 %), 182 (100 %), 104 (24 %),
77 (80 %).

b) 1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on.

10

Eine Mischung aus 17,2 g Aminoketon aus Beisp. 8 a) und
60 ml Essigsäure wird auf 80 °C erwärmt. Während einer
Stunde werden 9,6 g Kaliumcyanat portionsweise unter
Rühren zugegeben. Anschließend wird eine weitere Stunde
bei 90 - 100 °C gerührt. Nach Abkühlen wird der
ausgefallene Farbstoff abgesaugt, mit wenig Essigsäure

15

und anschließend mit Wasser gewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 16,5 g

Schmp. 327 - 330 °C (Zers.)

IR (in KBr): 1643 cm⁻¹

MS $[m/e]$: 313 (M⁺, 100 %), 269 (4,6 %), 180 (21 %),
77 (29 %).

20

c) 2-Chlor-1,5-diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol.

Analog Beispiel 6 a) werden 20 g Imidazolinon aus
Beisp. 8 b) mit 100 ml Phosphorylchlorid umgesetzt.
Nach Abkühlen wird die Mischung in 1,2 l Eiwasser ein-
gerührt und durch Zugabe von Natronlauge auf pH 6,5
eingestellt. Der dabei ausgefallene Feststoff wird
abgesaugt, getrocknet und durch Säulenchromatographie
(Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

25

Ausbeute: 14,5 g

Schmp. 186 - 188 °C

IR (in KBr): 1596 cm⁻¹

30

MS $[m/e]$: 331 (M⁺, 100 %), 295 (31 %), 192 (6 %),
166 (9 %), 139 (4 %), 89 (6 %), 77 (27 %).

35

BAD ORIGINAL

- 1 d) 8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure.

Analog Beispiel 6 b) wird die Umsetzung durchgeführt
mit 20 g 2-Chlorimidazol aus Beisp. 8 c), 13,6 g

- 5 8-Hydroxy- octansäure-Kaliumsalz, 3,7 g einer 55 %igen
Natriumhydrid-Mineralöl-Suspension und 500 ml Dimethyl-
formamid. Zur Aufarbeitung wird bis zur Trockne einge-
engt, der Rückstand mit Chloroform ausgerührt, abge-
saugt, der Feststoff in Wasser aufgeschlämmt und nach
10 Neutralisation der Mischung durch Essigsäure mit Chlo-
roform extrahiert. Die Chloroformphase wird getrocknet,
eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie
(Kieselgel / Chloroform) gereinigt.

Ausbeute: 7,1 g Schmp. 163 - 165 °C

- 15 IR (in KBr): 1711, 1595 cm⁻¹

MS [m/e]: 455 (M⁺, 19 %), 313 (100 %), 269 (4 %),
180 (19 %), 104 (5 %), 77 (27 %).

Beispiel 9

- 20 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-
octansäureethylester.

- a) 1,2-Bis-(2-furyl)-2-[(2-pyrazinyl)-amino]-ethanon.

- In eine auf 165 °C vorgeheizte Apparatur werden unter
25 Stickstoffatmosphäre 150 g 2,2'-Furoin gegeben. Zu der
Schmelze werden anschließend 74,2 g 2-Aminopyrazin und
0,5 g 4-Toluolsulfonsäure gegeben. Die Mischung wird
12 Stunden bei 165 °C gerührt. Nach Abkühlen auf 70 °C
wird die Mischung in 1,5 l Ethylacetat eingerührt. Aus-
30 gefallener Feststoff wird abgesaugt, das Filtrat einge-
engt und der Rückstand durch Säulenchromatographie
(Kieselgel // Hexan / Ethylacetat) gereinigt.

Ausbeute: 54,3 g Schmp. 122 - 125 °C

IR (in KBr): 3248, 1679 cm⁻¹

- 35 MS [m/e]: 269 (M⁺, 5 %), 174 (100 %), 106 (32 %),
95 (26 %), 79 (42 %).

1 b) 4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-4-imidazolin-2-on.
Analog Beispiel 8 b) wird die Reaktion durchgeführt mit
23 g Aminoketon aus Beisp. 9 a) und 35 g Kaliumcyanat.
Ausbeute: 8,9 g Schmp. 248 - 251 °C (Zers.)
5 IR (in KBr): 1700 cm⁻¹
MS [m/e]: 294 (M⁺, 100 %), 265 (8 %), 252 (8 %),
237 (27 %), 222 (7 %), 209 (8 %), 172 (3 %),
94 (8 %), 79 (12 %).

10 c) 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-(2-pyrazinyl)-imidazol-2-yloxy]-
octansäureethylester.
Analog Beispiel 1 b) wird die Reaktion durchgeführt mit
1,47 g Imidazolinon aus Beisp. 9 a), 0,23 g einer
15 55 %igen Natriumhydrid-Mineralöl-Suspension, 1,32 g
8-Bromooctansäureethylester und 50 ml Dimethylformamid.
Ausbeute: 0,1 g Schmp. 87 - 89 °C
IR (in KBr): 1733, 1647 cm⁻¹
MS [m/e]: 464 (M⁺, 97 %), 419 (14 %), 294 (100 %),
265 (6 %), 252 (60 %).

Beispiel 10

8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure.

- 25 a) 1,2-Diphenyl-2-(3-pyridylamino)-ethanon.
Eine Mischung aus 113 g Benzoin und 50 g 3-Amino-pyri-
din wird 12 Stunden auf 130 °C erhitzt. Das Reaktions-
produkt wird mehrfach mit Ethanol gewaschen und aus
Ethanol umkristallisiert.
30 Ausbeute: 102 g Schmp. 150 °C
- b) 4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-on.
Eine Mischung aus 92 g 1,2-Diphenyl-2-(3-pyridylamino)-
ethanon, 26 g Kaliumcyanat und 400 ml Eisessig wird
35 langsam auf Rückflußtemperatur erhitzt und weiteres

BAD ORIGINAL

1 Kaliumcyanat in fester Form zugegeben, bis sich die
Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt hat. Danach wird
das Reaktionsprodukt mit 20 %iger Natronlauge auf pH 9
5 bis 10 eingestellt, das ausgefallene 4-Imidazolin-2-on
abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol um-
kristallisiert.

Ausbeute: 90 g

Schmp. 310 -314 °C

IR (in KBr): 1688 cm⁻¹

10 MS [m/e]: 313 (M⁺, 100 %), 284 (1,6 %), 269 (6 %),
181 (21 %).

c) 2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol.

15 Eine Mischung aus 21 g 4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-4-
imidazolin-2-on und 200 ml Pyridin wird tropfenweise
mit 41 g Phosphorylchlorid versetzt. Nach 16-stündigem
Erhitzen unter Rückfluß wird die Reaktionslösung abge-
kühlt und auf Eis gegeben. Die wäßrige Phase wird mit
Chloroform extrahiert, die Chloroformlösung mit Wasser
20 gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das
Chloroform wird im Vakuum abdestilliert und der Rück-
stand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Chloro-
form) gereinigt.

Ausbeute. 11 g

Schmp. 180 °C

25 MS [m/e]: 331 (M⁺, 100 %), 295 (13 %).

d) 8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure.

0,6 g 8-Hydroxyoctansäure-Kaliumsalz werden in 30 ml
Sulfolan suspendiert und 0,1 g 80 %ige Natriumhydrid-
30 Mineralöl-Suspension hinzugefügt. Die Mischung wird bis
zum Ende der Wasserstoffentwicklung auf 100 °C erhitzt,
1 g 2-Chlor-4,5-diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol einge-
tragen und die Temperatur auf 200 °C erhöht. Nach
4-stündigem Rühren wird abgekühlt, mit verdünnter Es-
35 sigsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die
Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen, das

BAD ORIGINAL

1 Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand
mit Wasser verrührt. Der ungelöste Feststoff wird mit
Ethylacetat extrahiert und der nach Abdampfen des
Ethylacetats resultierende Rückstand aus Ethanol um-
5 kristallisiert.

Ausbeute: 0,6 g

Schmp. 183 °C

IR (in KBr): 1716 cm⁻¹

MS [m/e]: 455 (M⁺, 27 %), 313 (100 %), 181 (18 %).

10 Beispiel 11

2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-
propionsäure.

a) 1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-4-imidazolin-2-thion.

15 Zu einer Mischung aus 33 g Aminoketon aus Beisp. 8 a)
und 300 ml Essigsäure werden bei 50 °C 11,2 g Kalium-
thiocyanat gegeben. Anschließend wird 1 Stunde bei
110 °C gerührt. Der nach Abkühlen ausgefallene Fest-
stoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrock-
20 net.

Ausbeute: 33 g

Schmp. ab 280 °C (Zers.)

IR (in KBr): 1596 cm⁻¹

MS [m/e]: 329 (M⁺, 100 %), 295 (5 %), 269 (8 %),
116 (7 %), 77 (26 %).

25 b) 2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-
methyl-propionsäureethylester.

2,9 g einer 80 %igen Natriumhydrid-Mineralöl-Suspen-
sion werden mit n-Pentan gewaschen und zu 300 ml Di-
30 methylformamid gegeben. Danach werden portionsweise
32 g Imidazolin-thion aus Beisp. 11 a) hinzugefügt und
die Mischung kurz auf Rückflußtemperatur gebracht. Nach
Abkühlen auf 60 °C werden 18,9 g 2-Brom-2-methylpropi-
onsäureethylester zugegeben. Danach wird 3 Stunden bei
35 60 °C gerührt. Nach Abkühlen wird eingeeengt, der Rück-
stand zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt, die
organische Phase getrocknet, eingeeengt und der Rück-

1 stand durch Säulenchromatographie (Kieselgel / Dichlor-
methan) gereinigt.

Ausbeute: 29 g Schmp. 151 - 152 °C

IR (in KBr): 1728 cm⁻¹

5 MS [m/e]: 443 (M⁺, 59 %), 329 (100 %), 296 (4 %),
270 (45 %), 180 (9 %), 77 (48 %).

c) 2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-
methyl-propionsäure.

10 Eine Mischung aus 29 g Ester aus Beisp. 11 b), 8 g
Natriumhydroxid und 300 ml Ethanol wird 2 Stunden bei
60 °C gerührt. Nach Abkühlen wird das ausgefallene
Natriumsalz abgesaugt, getrocknet und durch Ausrühren
15 mit 500 ml 1-molarer Essigsäure in die freie Säure
überführt, die abgesaugt und getrocknet wird.

Ausbeute: 25,4 g Schmp. 205 °C

IR (in KBr): 1708 cm⁻¹

20 MS [m/e]: 415 (M⁺, 30 %), 371 (7 %), 338 (27 %),
329 (100 %), 296 (13 %), 270 (60 %),
262 (84 %), 253 (57 %), 180 (22 %),
116 (12 %), 77 (79 %).

Beispiel 12

25 8-[4,5-Bis-(2-furyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäu-
re-Natriumsalz.

12 g Säure aus Beispiel 1 c) werden zu einer Lösung von
1,1 g Natriumhydroxid in 150 ml Ethanol gegeben. Die
erhaltene Lösung wird eingeeengt und der Rückstand getrock-
30 net.

IR (in KBr): 1597 cm⁻¹

Analog Beispiel 12 wurden hergestellt:

35 8-[4,5-Bis-(2-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octan-
säure-Natriumsalz.

BAD ORIGINAL

1 Aus 7,9 g Säure aus Beispiel 6 b) und 0,68 g Natriumhydroxid.

IR (in KBr): 1558 cm^{-1}

5 8-[4,5-Bis-(3-thienyl)-1-phenyl-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.

Aus 6,8 g Säure aus Beispiel 7 b) und 0,58 g Natriumhydroxid.

10 IR (in KBr): 1558 cm^{-1}

8-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.

Aus 9,6 g Säure aus Beispiel 8 d) und 0,85 g Natriumhydroxid.

15 IR (in KBr): 1592, 1564 cm^{-1}

8-[4,5-Diphenyl-1-(3-pyridyl)-imidazol-2-yloxy]-octansäure-Natriumsalz.

20 Aus 0,46 g Säure aus Beispiel 10 d) und 0,04 g Natriumhydroxid.

IR (in KBr): 1560 cm^{-1}

2-[1,5-Diphenyl-4-(3-pyridyl)-imidazol-2-ylthio]-2-methyl-propionsäure-Natriumsalz.

25 Aus 25 g Säure aus Beispiel 11 c) und 2,4 g Natriumhydroxid.

IR (in KBr): 1589 cm^{-1}

30

35

ORIGINAL INSPECTED

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)